[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel (Vorsteher: Prof. R. Doerr).]

Studien über den Mechanismus der Trichinelleninfektion

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Adolf Stähelin
aus Basel

Jena
Gustav Fischer
1927

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Basel (Vorsteher: Prof. R. Doerr).]

Studien über den Mechanismus der Trichinelleninfektion

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Adolf Stähelin
aus Basel

Jena
Gustav Fischer
1927

Genehmigt von der medizinischen Fakultät der Universität Basel auf Antrag von Prof. Doerr.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Abdruck aus dem
Centralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten.
I. Abteilung. Originale.
Herausgeg. von Prof. Dr. **O. Uhlworm** in Bamberg, Präsident Dr. **A. Weber** in Dresden und Prof. Dr. **E. Gildemeister** in Berlin. — Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**
105. Bd. 1927. Heft 1/3.

Die Trichinose gehört zu jenen parasitären Erkrankungen, deren Pathogenese durch eine Reihe ergebnisreicher Arbeiten weitgehend aufgeklärt werden konnte. Die bekannten monographischen Darstellungen von Stäubli (1, 2) und das gediegene Referat von G. B. Gruber (3) geben einen vollständigen Ueberblick über die Leistungen auf diesem Gebiete und lassen erkennen, welche gewaltigen Fortschritte seit der Entdeckung der Muskeltrichinellen durch James Paget und Richard Owen (1835) erzielt wurden. Einige Probleme, die sich aus der Beobachtung und dem Experiment ergaben, harren aber noch immer auf ihre Lösung, obzwar sie für die allgemeine Krankheitsforschung und speziell für die Lehre von der Infektion große Bedeutung besitzen; und unter ihnen hebt sich ein Fragenkomplex hervor, der mit der merkwürdigen Erscheinung des Organotropismus gewisser Parasiten zusammenhängt und auf den Doerr (4) vor kurzer Zeit nachdrücklich hingewiesen hat.

Vor allem fällt die große Zahl der Trichinellenwirte auf. M. Braun und O. Seiffert (5) nennen Hausratte, Wanderratte, Maus, Haus- und Wildschwein, Hund, Fuchs, Dachs, Iltis, Marder, Waschbär, Nilpferd, Katze, Eisbär, Grizzlybär, Maulwurf, Igel, Hase, Kaninchen, Hamster, Schaf, Pferd, Kalb u. a., und es ist gar nicht ausgeschlossen, daß diese Liste noch viel weiter ausgedehnt werden könnte, vielleicht auch auf Vögel oder Kaltblüter, wenn man nicht stets die Infektion per os (durch Verfütterung von trichinösem Fleisch) versuchen würde, die naturgemäß von Spezialfaktoren beherrscht wird, welche für die Ansiedlung und Entwicklung von Jungtrichinellen in der quergestreiften Muskulatur gar nicht maßgebend zu sein brauchen. Daß die Skelettmuskulatur auch mit Umgehung des Darmkanals, also „parenteral" infiziert werden kann, soll in der Folge gezeigt werden; gerade die Infizierbarkeit der Muskulatur ist aber für unsere Betrachtung das wesentliche Moment, der Weg, auf dem sie erreicht wird, ist zwar praktisch außerordentlich wichtig, theoretisch dagegen irrelevant. Bei allen Tierarten welche bisher per os d. h. durch Verfütterung eingekapselter Trichinen infiziert werden konnten, findet man nämlich die neue Generation in der quergestreiften Muskulatur, so daß hier eine von der Wirtspezies in weitem Umfang unabhängige Beziehung zwischen einem Parasiten und einem bestimmten, hochgradig differenzierten Gewebe vorliegt; einem Gewebe, dessen morphologische und physiologische Verhältnisse eingehend studiert sind. Die Hoffnung, die Natur dieser Beziehung zu ergründen und damit einen paradigmatischen Fall von parasitärer Gewebsaffinität aufzuklären, erscheint daher auf den ersten Blick wohl begründet; zu den eben angeführten günstigen Umständen darf man noch die Größenverhältnisse der Trichinellen hinzurechnen, die den Nachweis derselben durch mikroskopische Untersuchung erleichtern.

Kompliziert wird die Sachlage zunächst nur durch ein Moment: die Trichinellen sind nicht gleichmäßig über die gesamte quergestreifte Körpermuskulatur verteilt, sondern bevorzugen ge-

wisse Muskeln, wie jene des Kehlkopfes, der Augen, die Kaumuskeln, Zwischenrippenmuskeln und das Diaphragma. Ob diese Aufzählung vollständig ist und ob nicht die Prädilektionsstellen je nach der Spezies des Wirtes etwas variieren, braucht hier nicht erörtert zu werden; genauere Angaben macht über diesen Punkt G. B. Gruber (l. c., S. 201). Für unsere Zwecke genügt es, die Existenz des Phänomens bei den verwendeten Versuchstieren (Kaninchen und Meerschweinchen) festzustellen und bei diesen einzelne sicher bevorzugte und relativ verschonte Muskeln zu ermitteln; auf Grund zahlreicher und mannigfach modifizierter Experimente ergab sich, daß beim Kaninchen und beim Meerschweinchen die Masseteren in erster, das Zwerchfell in zweiter Linie sehr stark befallen werden, während die Muskulatur der hinteren Extremitäten selbst in der Nähe der Sehnenansätze fast immer nur von spärlichen Exemplaren durchsetzt ist. Nur sehr massige Infektionen können die Differenzen insofern verwischen, als die Trichineninvasion in die Muskulatur der Hinterhand höhere Grade erreicht; doch bleibt ein deutlicher Unterschied zwischen Masseter und Muskulatur der hinteren Extremität auch in solchen (experimentell vermeidbaren) Fällen bestehen. Es unterliegt daher gar keinem Zweifel, daß in der Wechselbeziehung zwischen Muskel und Trichinelle der Faktor „Muskel" keine Konstante repräsentiert, sondern daß ein von der Beschaffenheit des Muskels abhängiger, von der Wirtspezies aber gleichfalls independenter Umstand die Lokalisation der Trichinellen beeinflußt. Es ist allerdings ohne weiteres zuzugben, daß zwischen der quergestreiften Skelettmuskulatur und allen anderen Geweben der empfänglichen Wirte hinsichtlich der Besiedelungsfähigkeit eine absolute, zwischen bevorzugten und verschonten Muskeln nur eine graduelle Differenz zutage tritt. So lange aber über die Ursachen der letzteren nur unbewiesene Vermutungen bestehen, ist die Aussicht gering, die Affinität der Trichinellen zum quergestreiften Muskel einer mechanistischen Erfassung zugänglich zu machen; wir hielten es daher für zweckmäßig, die beiden Phänomene nebeneinander zu untersuchen.

Die Experimente wurden Anfang 1926 von Doerr und Walthard (vgl. Doerr, 4) begonnen, von mir und später von J. Lewis fortgesetzt. Ein Teil der Ergebnisse, die bisher erzielt wurden, soll in der vorliegenden Mitteilung wiedergegeben werden; J. H. Lewis, der sich mit einer speziellen Fragestellung beschäftigte, wird darüber gesondert berichten.

Vorher dürfte es am Platze sein, die Ausführungen von Doerr (l. c.) über organotrope Vorgänge kurz zu referieren, da sie in einer dem deutschen Leserkreis wohl nicht allgemein zugänglichen Zeitschrift (Nederl. Maandschr. voor Geneeskunde, 1927) zum Abdrucke gelangt sind. Doerr unterscheidet scharf 2 Phasen organotroper Prozesse: 1) die Einwanderung der Parasiten in das empfängliche Wirtsgewebe, die man — wenn sie elektiven Charakter besitzt — als Organotaxis bezeichnen kann und 2) die Ansiedlung und Entwicklung (bzw. Vermehrung) der Parasiten in diesen Geweben, die elektive Organocolie. Diese beiden Phasen sind bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängig. Es muß zwar jeder Ansiedlung von Parasiten in einem bestimmten Gewebe (Organ) eine Einwanderung vorausgehen; die Umkehrung ist aber keinesfalls richtig, d. h. es muß sich nicht an jede Einwanderung eine Ansiedlung, ein lokales Haften und eine Weiterentwicklung der Parasiten anschließen, eine Tatsache, von der man sich bei vielen organotropen Parasiten leicht überzeugen kann, wenn man dieselben in verschiedene, von außen zugängliche oder operativ freigelegte Gewebe inokuliert. Wendet man diese Begriffe auf den konkreten Fall der muskulären Trichinelleninfektion an, so ergibt sich folgende Alternative:

a) Die im Blute kreisenden Jungtrichinellen verlassen die Kapillaren

des kleinen und großen Kreislaufes wahllos an beliebigen Stellen, entwickeln sich aber nur, wenn sie zufällig im Bereiche quergestreifter Muskeln austreten und gehen an allen anderen Orten rasch und ohne wesentliches Größenwachstum zugrunde. Es würde dann keine Organotaxis, sondern nur eine elektive Organocolie bestehen, und die Forschung hätte sich auf die Ermittlung der Bedingungen zu beschränken, welche den ausgewanderten Jungtrichinellen gerade nur im quergestreiften Muskel die so rapide und bedeutende Volumszunahme und die Erreichung des enzystierten Stadiums ermöglichen.

b) Die zirkulierenden Jungtrichinellen bohren sich ausschließlich oder doch fast ausschließlich aus den Muskelkapillaren heraus und gelangen auf diese Weise von vornherein an den Ort, wo ihre weitere Entwicklung stattfinden kann oder de facto stattfindet. Hier wäre zunächst die weit schwierigere Aufgabe zu lösen, welche Einflüsse die kreisenden Jungtrichinellen in den Muskelkapillaren zu einer Aenderung der Art und Richtung ihrer aktiven Bewegungen veranlassen; die Frage nach den speziellen Lebens- und Entwicklungsbedingungen in der quergestreiften Muskelfaser behielte jedoch ihre Bedeutung, um so mehr als es ja nicht auszuschließen ist, daß „Myotaxis" und „Myocolie" zum Teile von gemeinsamen Faktoren bestimmt werden.

Die Entscheidung ist trotz der vielen und zum Teil sehr sorgfältigen Untersuchungen nicht so einfach, als man ohne eigene Erfahrungen annehmen würde. Es handelt sich nämlich nicht darum, ob man ausgewanderte Jungtrichinellen lediglich in quergestreiften Muskelfasern und im interstitiellen Bindegewebe quergestreifter Muskeln nachzuweisen vermag, oder ob man die Würmer auch an anderen Orten findet. Diese Frage ist längst dahin beantwortet, daß man Jungtrichinellen in der Peritoneal-, Perikardial- und Pleurahöhle, im Liquor cerebrospinalis, im Myokard, im Hirnparenchym (Hassin und Diamond, 6), in den mesenterialen Lymphknoten, vielleicht auch in den Lungenalveolen (Askanazy, 7) antrifft; wir selbst stellten in dem von eosinophilen Zellen infiltrierten Myokard eines stark infizierten Kaninchens ein deutliches, durch die typische Gestalt und Größe sowie durch seine Granulierung kenntliches Exemplar fest. Diese Befunde erlauben aber durchaus nicht den Schluß auf eine wahllose Auswanderung aus allen beliebigen Kapillargebieten, und zwar aus zwei wichtigen Gründen: 1) weil einige Fundstätten so erklärt werden können, daß die Jungtrichinellen dahin nicht durch Auswanderung aus den Blutkapillaren, sondern auf anderen Bahnen gelangt sind und 2) wegen der Seltenheit extramuskulärer Fundorte, die mit der Massenhaftigkeit der Auswanderung im Bereiche quergestreifter Muskeln in stärkstem Kontrast steht.

Die weiblichen Darmtrichinen durchbohren mit ihrem Vorderende das Epithel des Dünndarmes an den Seitenwänden der Zotten oder am Fundus der Krypten und dringen so weit in das subepitheliale Bindegewebe der Darmschleimhaut ein, daß die aus der Geschlechtsöffnung (die in der Nähe des vorderen Körperendes mündet) austretenden jungen Würmchen direkt in die Lymphspalten der Darmzotten, vielleicht auch in das Lumen von Lymphgefäßen abgesetzt werden. Hier werden sie vom Lymphstrom erfaßt und im Ductus thoracicus forttransportiert, bis sie die Blutbahn bzw. die großen, dem rechten Vorhof zustrebenden Venen des Wirtes erreichen. Die Einschwemmung von Jungtrichinellen in mesenteriale Lymphknoten und ihr Verbleiben in denselben ist daher möglich, ohne daß solche abirrende Exemplare einen Weg in den Blutgefäßen zurückgelegt haben. Auch in die Peritonealhöhle könnten die neugeborenen Würmchen auf extrahämatogenem Wege gelangen, wenn man im Sinne älterer Vorstellungen annimmt, daß — bei einzelnen Exemplaren — die vielleicht vorzeitig geweckten Bohrbewegungen stark genug sind, um die quere Durchsetzung der (bei kleinen Wirtstieren sehr dünnen) Darmwand

zu gestatten. Für die anderen extramuskulären Fundstätten läßt sich allerdings die Einschwemmung auf dem Blutwege nicht in Abrede stellen; liegen dann solche Jungtrichinellen nicht im Lumen von Blutgefäßen, sondern frei im Gewebe und zeigt das letztere die histologischen Merkmale einer Reaktion auf den durch den Fremdkörper gesetzten Reiz, so muß die Auswanderung aus extramuskulären Kapillaren zugestanden werden. Aber derartige Befunde gehören eben — und in diesem Punkte stimmen alle kompetenten Autoren überein — zu den seltenen Ausnahmen. Man darf sich bei der Bewertung solcher Vorkommnisse nicht dadurch leiten lassen, daß ab und zu einmal ein Fall von menschlicher oder tierischer Trichinose beobachtet wurde oder wird, bei dem etwas zahlreichere — jedoch immer noch im Vergleich zur Muskelinvasion höchst spärliche — Jungtrichinellen an atypischen d. h. muskelfernen Fundstätten (Liquor, Myokard, Hirnparenchym) durch einwandfreie Untersuchung nachzuweisen sind. Nicht die Häufigkeit der extramuskulär ausgewanderten Parasiten im Einzelfalle kann für das Urteil maßgebend sein, selbst wenn sie — was aber, wie erwähnt, bisher nicht beschrieben wurde — so groß wäre, daß man nicht mehr von „abgeirrten" Exemplaren oder, wie sich G. B. Gruber ausdrückt, von „Ausreißern" sprechen könnte; die Ueberlegung hat vielmehr von der Tatsache auszugehen, daß man in der ungeheuren Mehrzahl der trichinösen Infektionen trotz der aufgewendeten Mühe außerhalb der Skelettmuskulatur keine freien Jungtrichinellen sichtet. Die Bedeutung dieser Aussage wird nicht dadurch eingeschränkt, daß man bei infizierten Tieren und Menschen im Herzfleisch, in der Niere, der Lunge, im Gehirn degenerative und entzündliche Herde histologisch festgestellt hat, in denen keine Trichinen zu sehen waren (vgl. die Literaturangaben bei Stäubli und G. B. Gruber). Einmal ist es durchaus unsicher, ob und in welchem Umfange diese Myokarditiden, Enzephalitiden, Nephritiden usw. durch die Anwesenheit von (rasch zugrunde gehenden) Jungtrichinellen im Gewebe hervorgerufen werden; dann aber sind auch derartige rein anatomische Veränderungen ohne positiven Parasitenbefund nichts weniger als konstant, sondern als seltene, akzidentelle Begleiterscheinungen der trichinösen Infektion zu betrachten. Das ergibt sich nicht nur aus der Literatur der pathologischen Anatomie der Trichinose, sondern auch aus experimentellen Erfahrungen. Es ist uns z. B. nie gelungen, durch massige Infektionen beim Meerschweinchen oder bei dem für enzephalitische Prozesse so disponierten Kaninchen Enzephalitiden zu erzeugen oder bei solchen Tieren Trichinellen im Hirnparenchym zu konstatieren. Myokarditis kommt zwar bei der experimentellen Trichinose des Meerschweinchens (Stäubli, l. c., S. 206) und des Kaninchens vor (eigene Untersuchungen), ist aber bei Infektionen mittleren Grades nicht häufig, sofern man nicht jede kleine Anhäufung von eosinophilen Zellen als „myokarditischen Herd" bezeichnet; eine freie Trichine wurde von uns im Herzfleisch eines Kaninchens nur einmal beobachtet trotz tagelanger Durchmusterung von Schnittpräparaten. Vielleicht nimmt übrigens das Myokard, das ja ebenfalls aus quergestreiften Muskelfasern besteht, unter den atypischen Auswanderungsorten eine Sonderstellung ein.

Gegen die Beweiskraft der extremen Seltenheit extramuskulärer Trichinellenbefunde kann freilich ein Einwand erhoben werden, mit dem man sich bisher wenig befaßt hat. Es wäre denkbar, daß die Trichinellen zwar in allen Geweben in gleichem Ausmaße auswandern wie in der Skelettmuskulatur, daß sie aber an muskelfernen Orten rasch absterben (G. B. Gruber, l. c., S. 172) und unkenntlich werden, während sie in der Muskelfaser heranwachsen und im mikroskopischen Bilde der Schnittpräparate immer markanter hervortreten. Berücksichtigt man, daß die Invasion bzw. die Auswanderung aus

den Kapillaren nicht in einer bestimmten kurzen Zeitspanne, sondern nach Maßgabe der Einschwemmung in die Blutbahn in mehreren, über längere Zeiträume verteilten Schüben erfolgt (Stäubli), so müßte es in den Muskeln zur sukzessiven Anreicherung gut sichtbarer Trichinen kommen, in muskelfernen Geweben dagegen würden die jeweils ausgewanderten Exemplare die Nachweisbarkeit eingebüßt haben, bevor neue Trichinellen eindringen. Zudem ist die eben aus der Kapillare ausgetretene Trichinelle durchaus nicht so leicht und sicher zu agnoszieren. Infiziert man Meerschweinchen per os und exstirpiert man denselben wenige Tage nach der infizierenden Fütterung Stücke der Masseteren, so hat man große Mühe, in den aus den exzidierten Partien angefertigten Schnittpräparaten die kleinsten Stadien der Jungtrichinellen zu finden, welche erst vor kurzem in die Muskelfasern eingedrungen sind, so daß die höchst charakteristische pathologische Veränderung der letzteren noch nicht zustande kommen konnte; daß ein Muskel frisch infiziert ist, erkennt man auch in einer etwas späteren Phase weit leichter durch das Vorhandensein dieser Muskelfaserreaktion als durch die Durchmusterung der gefärbten Schnitte auf Trichinellen. Dabei hat man es in der Hand, den Muskel parallel zu seiner Faserrichtung zu schneiden; da sich die Trichinellen konstant in die Längsachse der Fasern einstellen, hat man nicht mit Schief- oder Querschnitten durch die jungen Würmer zu rechnen, die sehr schwer oder gar nicht als solche zu erkennen sind. In anderen Geweben liegen die Verhältnisse dagegen auch in diesem Belange sehr ungünstig. Doch läßt sich der eben diskutierte Einwand entkräften, wenn man überlegt, daß man in der Umgebung der in muskelferne Gewebe ausgewanderten Trichinellen regelmäßig Gewebsreaktionen festgestellt hat, die sich naturgemäß auch nach dem Absterben der Trichinellen nicht so rasch zurückbilden können, da auch der tote Wurm als Reiz fortwirken muß; wäre die extramuskuläre Auswanderung ein regelmäßiges und häufiges Ereignis, so müßte man eben diese Herde konstant und in großer Zahl nachweisen können, was nicht der Fall ist. Außerdem vermochten wir — wie schon Doerr (l. c.) erwähnt — zu zeigen, daß sich die ersten Stadien der Trichinellen im abgestorbenen Muskeltransplantat nicht rasch auflösen, sondern trotz deutlicher, durch ihren Tod bedingter Veränderungen geraume Zeit gut kenntlich bleiben.

So kommt man selbst bei objektiver Berücksichtigung sämtlicher im Bereiche der Beobachtung und der Kombination liegender Gegenargumente doch zu dem zwingenden Schluß, daß die extramuskuläre Auswanderung ein exzeptionelles Ereignis darstellt oder mit anderen Worten, daß die kreisenden Jungtrichinellen in den Kapillaren der Skelettmuskulatur unter besondere Einflüsse geraten müssen, welche sie zum Austritt aus der Blutbahn nötigen. Daß die Trichinellen nur in Muskelgefäße eingeschwemmt werden und daher auch nur aus den Verzweigungsgebieten derselben emigrieren, ist selbstverständlich ausgeschlossen; müssen sie doch alle zunächst die Lunge passieren, ohne die Kapillaren zu verlassen, um überhaupt in den großen Kreislauf zu gelangen, und im großen Kreislauf kann es wieder nur vom Zufall abhängen, ob sie schon beim ersten Umlauf ihr Ziel erreichen. Doerr (l. c., S. 49) nimmt mit Recht an, daß sich die in andere Organe eingeschwemmten Trichinellen genau so wie in der Lunge durch die Kapillaren durchzwängen, und daß sie dann — ins rechte Herz zurücktransportiert — den ganzen Weg ein oder mehrere Male durchlaufen, bis sie schließlich in einen Muskel geraten. Exakt bewiesen ist diese Wiederholung des „Trichinenkreislaufs" allerdings nicht. Das wochenlange Vorhandensein von Jungtrichinellen im Blute eines bestimmten Wirtes (Stäubli) und die relative Häufung derselben im Blute der Lunge und der linken Herzkammer gegenüber dem Blute des großen Kreis-

laufes (Fülleborn, 8) lassen auch andere Erklärungen zu. Im Rahmen unserer heutigen, gut fundierten Auffassungen kommt man jedoch ohne das Zugeständnis des mehrmaligen Trichinenumlaufes gar nicht aus; auch wurden bisher von keinem Beobachter Befunde von steckengebliebenen oder abgestorbenen Trichinellen in den Kapillaren der Leber, der Niere, des Gehirnes usw. gemeldet. Gerade die mehrmalige Passage durch extramuskuläre Kapillaren ohne Auswanderungstendenz erscheint aber noch mehr als die erwiesene einmalige Durchschwemmung durch die Lunge geeignet, die Ueberzeugung zu stärken, daß in den Muskelgefäßen ein anderwärts fehlender taktischer (richtender) Faktor in Aktion tritt. Die Ansicht vertrat schon Stäubli, der 1909 die „Annahme des Bestehens einer Chemotaxis" für unumgänglich hielt, um die Einwanderung der Jungtrichinellen in die quergestreifte Muskulatur verständlich zu machen. Damit ist die Basis unserer experimentellen Fragestellung ausreichend gesichert.

Experimenteller Teil.

Technische Vorbemerkungen. Das Ausgangsmaterial (trichinöses Fleisch) erhielten wir von G. B. Gruber (Innsbruck) und Kitt (München), denen wir hiermit für ihr Entgegenkommen bestens danken. Obwohl die Sendungen in stark fauligem Zustande anlangten, waren die ersten Verfütterungen an 4 Meerschweinchen von Erfolg begleitet, während 4 mit demselben Fleisch gefütterte Ratten durchwegs binnen 3 Tagen aus unbekannten Gründen verendeten. Von den 4 erstinfizierten Meerschweinchen ausgehend, wurde einer der beiden „Trichinenstämme" in ununterbrochenen Fütterungspassagen fortgezüchtet, indem wir die Masseteren (in einigen wenigen Fällen das Diaphragma) der getöteten Versuchstiere (Kaninchen oder Meerschweinchen) neuen Tieren per os zuführten. Anfangs vermengten wir die grob zerkleinerten trichinösen Muskeln mit Körnerfutter oder mit Kleie und ließen die Aufnahme spontan vor sich gehen. Wir kamen indes bald davon ab und brachten später die trichinenhaltigen Muskelpartikel oder anderes zu verfütterndes Material mit Hilfe von Pinzetten oder von Pipetten mit weiter Mündung, die zwischen den Schneide- und Mahlzähnen eingeführt wurden, direkt in die Mundhöhle, wo sie von den ausgelösten Schluckbewegungen erfaßt und weiter in den Magen befördert wurden. Bei dieser Methode ist man sicher, daß das Material tatsächlich aufgenommen wird, und kann die Stärke der Infektion nach Belieben abstufen; füttert man gleichgroße und gleichartig ernährte Tiere gleicher Spezies mit gleichen Quanten eines und desselben Materials (z. B. mit den Masseteren eines trichinösen Meerschweinchens), so zeigen die muskulären Invasionen der Prädilektionsstellen, vor allem der Masseteren, nach unseren Erfahrungen so ziemlich dieselbe Intensität, so daß sich wenigstens innerhalb einer Versuchsreihe die Stärke der muskulären Infektion annähernd konstant halten läßt.

Verschiedene Versuchstiere zeigen dagegen auch bei der beschriebenen Art der Zwangsfütterung mit einer bestimmten Muskelmasse ein verschiedenes Verhalten. Die Masseteren von Ratten waren stets weit stärker von Trichinellen durchsetzt als die von gleich schweren und durch einen gleichartigen Fütterungsakt infizierten Meerschweinchen; die Ursache dieser Differenz wurde nicht genauer untersucht, doch halten wir es auf Grund einiger Vergleiche für wahrscheinlich, daß sich bei der Ratte eine größere Zahl der per os zugeführten, eingekapselten Muskeltrichinellen im Darme zu geschlechtsreifen Darmtrichinellen entwickelt.

Der Nachweis der Darmtrichinellen gelingt ohne sonderliche Mühe, wenn man sich an die Vorschrift von G. B. Gruber (l. c., S. 167) hält und nicht den Darminhalt, sondern die von der Innenfläche des aufgeschnittenen Dünndarmes abgeschabte Mucosa untersucht, indem man das Geschabsel auf einen Objektträger bringt und mit einem zweiten Objektträger unter sanftem Drucke bedeckt. Teilt man den Dünndarm eines eben getöteten Meerschweinchens oder einer Ratte in 10 cm lange Stücke, schneidet dieselben der Länge nach auf und fixiert sie auf einem Brettchen mit Nadeln, so kann man die gesamte Mucosa samt der Submucosa durch ein senkrecht angesetztes Skalpel mit einem kräftigem Zuge von der Muscularis abstreifen und (auf einem größeren Objektträger) mit schwacher Vergrößerung durchmustern. Die Darmtrichinen werden hierbei nur sehr selten verletzt; zählt man die in einer bestimmten Zahl von Darmabschnitten gefundenen weiblichen Exemplare, so kann man auch schätzungsweise Angaben über die Menge derselben machen. Da das Erscheinen und die Verweildauer der Darmtrichinellen für unsere Zwecke kein besonderes Interesse hatte, sind wir der Sache nicht nachgegangen und beschränken uns auf die Wiedergabe einiger gelegentlicher Befunde:

Ratte	1, 5	Tage	nach	der	Fütterung	sehr reichliche	Darmtrichinellen
„	3, 16	„	„	„	„	vereinzelte	„
Meerschw.	153, 3	„	„	„	„	mäßig reichliche	„

Meerschw.	122,	4	Tage	nach	der	Fütterung	einzelne, nicht ganz ausgereifte ♀
„	123,	6	„	„	„	„	reichliche Darmtrichinellen
„	8,	13	„	„	„	„	„ „
„	116,	15	„	„	„	„	„ „
„	117,	17	„	„	„	„	spärliche „

Die beiden Ratten, die Meerschweinchenpaare 122 und 123 sowie 116 und 117, waren mit gleichartigen Mengen gleicher Muskeln gefüttert worden. Abgesehen von Meerschweinchen 122 fanden sich stets Trichinen beiderlei Geschlechtes; doch war es uns nie möglich, einen Kopulationsakt zu beobachten (vgl. auch G. B. Gruber, l. c., S. 169), auch nicht bei dem 3 Tage nach der Fütterung getöteten Meerschweinchen 153.

Die Muskelinvasion läßt sich am lebenden Tiere leicht feststellen, wenn man eine aseptische Probeexzision aus einem Masseter macht. Für die Untersuchung der exzidierten oder dem getöteten Tiere entnommenen Muskelstücke stehen drei Verfahren zur Verfügung: 1) die Anfertigung von mit Hämalaun-Eosin gefärbten (Gefrier- oder Paraffin-) Schnitten; 2) das Zerzupfen der Muskeln in NaCl und die Besichtigung des Nativpräparates, und 3) die Durchmusterung eines aus den zu prüfenden Muskeln durch Zerzupfen und mäßig starke Quetschung gewonnenen Preßsaftes (Stäubli, Gläser). Welche der drei Methoden am zweckmäßigsten ist, hängt von dem Entwicklungszustand und der Zahl der vorhandenen Muskeltrichinellen ab. Ausgewachsene, eventuell bereits eingerollte oder eingekapselte Exemplare kann man, selbst wenn sie ganz vereinzelt sind, weder im Schnitt noch im einfachen Zupfpräparat übersehen; es empfiehlt sich natürlich, sich nicht mit einem einzigen trichinenfreien Präparat zu begnügen, sondern die negative Aussage auf die ergebnislose Durchmusterung mehrerer großer Flachschnitte durch einen ganzen Masseter oder mehrerer Zupfpräparate zu basieren. Bei einem wichtigen Versuchstier (Meerschw. T. 132) z. B. fanden wir in 10 Schnitten durch verschiedene Schichten eines ganzen Masseters nur eine einzige, eingekapselte Muskeltrichine. Sind dagegen die vorhandenen Trichinellen eben in die Muskelfasern eingewandert, so ist das Zupfpräparat wenig geeignet. In Paraffinschnitten (mit Hämalaun-Eosin gefärbt) sieht man aber sofort die charakteristischen Muskelveränderungen (Wucherungen der Muskelkerne, Verschwinden der Querstreifung, körniger oder scholliger Zerfall, Verlust der Eosinaffinität und Blau- bis Violettfärbung, entzündliche Reaktionen im interstitiellen Gewebe usw.), Veränderungen, die von Stäubli (auf Taf. VI seiner Monographie) abgebildet wurden und welche die Orte der Trichinelleninvasionen sicher anzeigen, auch wenn die Trichinelle selbst an der betreffenden Stelle nicht sichtbar ist, weil sie entweder nicht in die Schnittdicke fällt oder bei der Anfertigung des Präparates herausgesprengt wurde. Da man gerade bei den ersten und kleinsten Stadien der Trichinellen nicht über eine gewisse Schnittdicke hinausgehen kann und Serienschnitte zu mühsam und zeitraubend sind, gestaltet sich die Sachlage praktisch so, daß man in diesen Phasen der Muskelinvasion auch in mehreren Schnitten wenige oder gar keine Würmchen findet, obwohl die Zahl der typisch veränderten Muskelfasern über Bestehen und Intensität der erfolgten Einwanderung untrüglichen Aufschluß bietet. Die Reaktion der Muskelfasern braucht jedoch Zeit, um sich zu entwickeln. Stäubli selbst gibt a. a. O. (Fig. 1 u. 2) Abbildungen von befallenen und noch nicht merklich geschädigten Muskelfasern, und wir selbst haben derartige Befunde — nach langem Suchen — wiederholt erhoben. Es liegt auf der Hand, daß man kleinste Trichinellen in normal aussehenden Fasern — selbst wenn sie zufällig im Schnitte der ganzen Länge nach getroffen wurden — außerordentlich leicht übersehen kann, zumal wenn es sich um vereinzelte Exemplare handelt. Wir haben daher später die Untersuchung der gefärbten Schnitte in allen Fällen, in welchen Frühperioden der muskulären Invasion bzw. kleine Trichinellen zu vermuten waren, durch die Untersuchung des Quetschsaftes ergänzt, in welchem die ganz freiliegenden, oft noch beweglichen Würmchen mit größter Deutlichkeit hervortreten. Es ist bemerkenswert, daß die Auspressung aus den Muskelfasern so leicht und so vollständig gelingt; entweder ist die quergestreifte Substanz schon verflüssigt, oder es besteht in einer früheren Epoche der Einwanderung) noch der Spaltraum, den die Trichinelle beim Einbohren in die Faser erzeugt (vgl. Stäubli, Taf. VI, Fig. 2). Obwohl wir noch keine Messungen angestellt haben, gewannen wir doch den Eindruck, daß auch die kleinsten Stadien ausquetschbar sind; nur die eingerollten bzw. enzystierten größten Formen lassen sich nicht mehr durch Druck aus den zerzupften Muskelmassen absondern, was aber ohnehin irrelevant ist. Zum Auspressen verwendeten wir zum Teil die manuelle Quetschung zwischen zwei Objektträgern, zum Teil eine sterilisierbare Miniaturpresse aus stark vernickeltem Stahl, die so konstruiert war, daß sie den ungehinderten Austritt des Quetschsaftes gestattete, der dann abgehoben und mit schwacher und mittelstarker Vergrößerung durchmustert wurde. Die Methode ist auch, wie schon Stäubli und Gläser angaben, sehr gut brauchbar, wenn man sich für irgendwelche Zwecke freie, lebende und noch kleine Trichinellen verschaffen will oder wenn exakte Größenbestimmungen der im Muskel vorhandenen jungen Trichinellen ausgeführt werden sollen, was am fixierten und geschrumpften Objekt — abgesehen von der Seltenheit reiner Medianschnitte durch den ganzen Wurmleib — nicht mehr möglich erscheint.

Das Entwicklungsstadium der Muskeltrichinellen hängt nicht ausschließlich von der seit der Fütterung (mit identischem Material!) verstrichenen Zeit ab. So wurden z. B. die Meerschweinchen 68, 69, 70 und 71 am gleichen Tage mit der stark infizierten Masseterenmasse des Kaninchens T. 13 gefüttert.

Meerschweinchen 68, nach 10 Tagen, und Meerschweinchen 70, nach 12 Tagen getötet, lieferten Schnittpräparate durch die Masseteren, in welchen die Muskelfasern nur an wenigen Stellen in der typischen Weise verändert waren. Trichinellen waren in je 2 Schnitten nicht aufzufinden.

Meerschweinchen 69, nach 11 Tagen getötet, zeigte sehr stark infizierte Masseteren; die Trichinen waren ausgewachsen, zum Teil noch gestreckt, zum Teil schon in Einrollung begriffen, aber noch nicht eingekapselt.

Meerschweinchen 71, nach 13 Tagen getötet, gab einen ähnlichen Befund wie Meerschweinchen 69, nur waren die Veränderungen der Muskeln noch schwerer und zahlreicher, die Menge der meist eingerollten Trichinellen größer.

In einem zweiten, mit demselben Material (Masseter von Kaninchen T. 13) ausgeführten Experiment war der Kaumuskel des nach 11 Tagen getöteten Meerschweinchens Nr. 64 trichinenfrei und (von einer einzigen verdächtigen Stelle abgesehen) frei von histologischen Veränderungen. Die Untersuchung des Quetschsaftes war leider ebensowenig wie bei Nr. 68 und 70 ausgeführt worden. Ein am 12. Tage getötetes Tier dieser Serie (Nr. 65) zeigte im Kaumuskel eine mäßig starke, ganz frische Invasion, kenntlich an den Initialstadien der Muskelfaserreaktion. Bei Meerschweinchen 66, nach 14, und Meerschweinchen 67, nach 15 Tagen getötet, waren die Masseteren ebenfalls nur mäßig stark befallen, die Reaktionen der Muskelfasern aber schon weit fortgeschritten und die Trichinellen zwar noch gerade gestreckt, aber bereits fast zur vollen Größe ausgewachsen.

Die ersten größeren Einwanderungsschübe in die Kaumuskulatur des Meerschweinchens vollziehen sich somit nicht bei jedem Tier um die gleiche Zeit. Nach den obigen Befunden müssen sie ferner bei einzelnen Wirten schon früher als am 9. und 10. Tag stattfinden, d. h. vor dem von den meisten Autoren als allgemeine Regel angegebenen Termin (Stäubli, l. c., S. 50). Wo es die experimentelle Fragestellung erlaubte, haben wir aber selbstverständlich 3—4 Wochen nach der Infektion verstreichen lassen, um den Nachweis der Muskelinvasion zu erleichtern.

I. Mögliche und unmögliche Infektionswege.

a) Enterale Infektion durch Darmtrichinellen.

Der Streit um die Existenz dieses Infektionsmodus spielt bekanntlich in den Ansichten über die natürliche Verbreitung der Trichinose unter den Hauptwirten (Ratten und Schweinen) eine bedeutende Rolle [1]). Für uns hatte die Angelegenheit insofern Wichtigkeit, als wir Spontaninfektionen unserer Versuchstiere ausschließen mußten, welche durch das Fressen des Kotes trichinöser Stallgenossen oder früherer Stallbewohner zustande kommen konnten. Wir setzten daher nach dem Muster der beiden an Ratten angestellten Experimente Stäublis (l. c., S. 192 f.) einige eigene Versuche an Meerschweinchen an:

Versuch 1.

Meerschweinchen T. 122 wurde am 8. Jan. 1927 mit der stark infizierten Muskulatur von Meerschweinchen T. 94 gefüttert und am 12. Jan. (nach 4 Tagen) getötet. Die abgestreifte Dünndarmmucosa enthielt weibliche Trichinellen, in denen jedoch noch keine ausgereiften Embryonen zu sehen waren. Es wurde nun der Dünndarm mit einer Schere grob zerkleinert und an die Meerschweinchen T. 126, T. 127, T. 128 und T. 129 sofort durch direktes Einbringen in die Mundhöhle mit Hilfe eines kleinen, langgestielten Löffelchens verfüttert, so daß zwischen der Tötung von T. 122 und der Aufnahme seines Darmes durch die gefütterten 4 Meerschweinchen nicht mehr als ½ Std. verstrich; auch war eine Beschädigung der Trichinellen durch den Kauakt ausgeschlossen. Am 8. Februar (27 Tage nach der Fütterung) wurden die 4 Meerschweinchen getötet und ihre Masseteren in Schnitte zerlegt, von denen pro Tier je 20 genau durchmustert wurden. Es waren keine Trichinen zu sehen.

Versuch 2.

Meerschweinchen T. 123, am 8. Jan. mit dem gleichen Material wie Meerschweinchen 122 gefüttert, wurde nach 6 Tagen getötet. In der Dünndarmmucosa mäßig reichliche, männliche und weibliche Trichinellen, die letzteren zum Teil mit ausgereiften, bei leichtem Druck

1) Vgl. hierzu G. B. Gruber, l. c., S. 187.

aus der Geschlechtsmündung austretenden Würmchen gefüllt. Es wurde nahezu die gesamte Dünndarmmucosa abgestreift und je eine Hälfte der Masse sofort den Meerschweinchen T. 130 und T. 131 eingeflößt.

T. 131 verendete 4 Tage nach der Fütterung. In der abgekratzten Dünndarmmucosa waren keine Trichinellen nachweisbar. Die Ursache des Exitus konnte nicht ermittelt werden; doch fanden sich in der Dünndarmschleimhaut kleinere und größere Blutaustritte in größerer Zahl.

T. 130 überlebte und wurde am 8. Febr. getötet. Die Masseteren erwiesen sich als trichinenfrei (20 durchmusterte Schnitte durch die größte Ausdehnung der Muskeln!).

Versuch 3.

Meerschweinchen T. 116, am 22. Dez. mit stark trichinenhaltiger Muskulatur von T. 98 gefüttert und am 6. Jan. (nach 15 Tagen) getötet, hat in den Kaumuskeln massenhaft junge, nicht ausgewachsene Muskeltrichinellen, im Geschabsel der Dünndarmmucosa zahlreiche Darmtrichinellen beiderlei Geschlechts; in den Weibchen sind austrittsbereite Embryonen zu sehen.

Eine Hälfte des Dünndarmes wird grob zerkleinert und an Meerschweinchen T. 121 zwangsverfüttert; T. 120 erhält nur die abgestreifte Mucosa der anderen Dünndarmpartien.

Die Masseteren der beiden, am 8. Febr. getöteten Tiere T. 120 und T. 121 enthalten keine Trichinen.

Wir können somit die Befunde von Stäubli nur bestätigen. Zweifellos wurden in den 3 Versuchen weibliche Darmtrichinellen in verschiedenen Stadien der Geschlechtsreife per os einverleibt. Im 1. Versuch muß es sich um Exemplare gehandelt haben, bei denen die Ausstoßung der Embryonen noch nicht begonnen haben konnte und bei denen vielleicht auch die Einbohrung in die Schleimhaut noch nicht eingesetzt hatte oder doch noch nicht vollendet war. Bei einer ebenfalls 4 Tage nach der infizierenden Fütterung getöteten Ratte (Nr. 1) sahen wir in Quer- und Längsschnitten des in Formol lebenswarm und im nicht aufgeschnittenen Zustand fixierten Dünndarmes neben tief eingebohrten und von reifen Embryonen erfüllten Darmtrichinellen auch solche, die sich der Darmfläche der Darmzotten nur anschmiegten oder frei in der die Mucosa überziehenden Schleimschicht lagen. Wenn in allen 3 Versuchen die Muskelinvasion ausblieb, so konnten nur zwei Umstände verantwortlich gemacht werden. Entweder vertragen die Darmtrichinellen die Einwirkung des sauren Magensaftes nicht oder sie verlieren infolge der verschiedenen, sie beeinflussenden Schädlichkeiten die Tendenz oder Fähigkeit, sich in die Darmwand aktiv einzubohren. Wahrscheinlich ist unseres Erachtens die an zweiter Stelle genannte Möglichkeit in dem Sinne, daß die Aufeinanderfolge der auf die Trichinen einwirkenden Agenzien (Milieus) nicht an beliebigen Punkten gestört werden darf, ohne daß die durch Anpassung festgelegte Reaktionsfähigkeit der Würmer erlischt oder nicht mehr in der der Fortpflanzung dienenden („zweckmäßigen") Richtung funktioniert. Die nochmalige Passage der bereits befruchteten und in den alkalischen Darmsaft übergetretenen Trichinellen durch die Salzsäure des Magens könnte sehr wohl den normalen Ablauf des komplizierten Mechanismus verhindern. Versuche, die Darmtrichinellen mit Umgehung des Magens direkt in den Dünndarm normaler Tiere zu übertragen, konnten bisher wegen einiger technischer Schwierigkeiten noch nicht abgeschlossen werden; es muß daher hervorgehoben werden, daß der Aufenthalt in Pepsin-HCl oder in Trypsin bei 37° C selbst für Muskeltrichinellen nicht unschädlich zu sein scheint, wenn er über längere Zeit hin ausgedehnt wird.

Versuch 4.

Das von eingekapselten Trichinen durchsetzte Zwerchfell von Kaninchen T. 118 wird mit der Schere grob zerkleinert, die eine Hälfte der Masse mit Pepsin und 2 ‰ HCl, die andere mit Trypsin versetzt und beide Portionen bei 37° C gehalten.

α) Trypsinverdauung. Nach 20 Std. findet man im flüssigen Anteil zum Teil eingekapselte, zum Teil frei gewordene, völlig unbewegliche Trichinen. Das Sediment des Verdauungsgemisches wird an Meerschweinchen T. T. 1 verfüttert und dieses nach 4 Wochen getötet. Befund: Masseter und Zwerchfell äußerst spärlich befallen, Zunge ganz frei.

Nach 40stünd. Trypsinverdauung findet man enzystierte oder frei gewordene Trichinen nur noch innerhalb größerer Muskelstückchen; der flüssige Anteil des Verdauungsgemisches läßt keine Trichinen mehr erkennen, auch nicht nach dem Auszentrifugieren. Das mit dem Gemisch gefütterte, nach 4 Wochen getötete Meerschweinchen T.T. 2 zeigt Muskeltrichinen nur im Masseter (sehr spärlich), Zwerchfell und Zunge sind frei.

β) Pepsinverdauung. Nach 25 Std. ist ein Teil der Kapseln zerstört, ein Teil der frei gewordenen Trichinen ist noch beweglich, die anderen sind unbeweglich und ihrer feineren Struktur beraubt. Verfütterung des Gemisches an T. P. 1, welches nach 4 Wochen getötet wird. Befund: Masseter sehr schwach infiziert, Zwerchfell und Zunge frei.

Bedauerlicherweise waren Kontrollfütterungen mit entsprechenden Mengen des nicht angedauten Fleisches unterlassen worden, so daß diese Versuche wiederholt und überdies hinsichtlich der Einwirkungsdauer der proteolytischen Fermente variiert werden müssen. Die hier mitgeteilten Resultate stimmen jedenfalls mit den Angaben von P. Schmidt (9) überein, denen zufolge Muskeltrichinen in mit Magensaft oder Trypsin verdautem Fleisch nie länger als 48 Std. am Leben bleiben; in unseren Experimenten war diese äußerste Grenze noch nicht völlig erreicht, die Infektion jedoch schon sehr stark abgeschwächt. Die Befunde bei den Meerschweinchen T. T. 2 und T. P. 1 zeigen auch, daß bei dieser Wirtspezies die Masseteren selbst dann befallen werden, wenn andere Prädilektionsstellen (Zwerchfell) verschont bleiben, eine Beobachtung, welche nicht nur die alleinige Durchmusterung dieser Muskeln zwecks Feststellung einer stattgehabten Muskelinvasion rechtfertigt, sondern auch erkennen läßt, daß sich der Unterschied zwischen bevorzugten und verschonten Muskeln akzentuiert, wenn die Zahl der im Blute kreisenden und aus denselben auswandernden Trichinellen nur gering ist. Diese Erscheinung hat für die Erklärung des Mechanismus der elektiven Muskelinvasion eine gewisse Bedeutung, auf die wir in der Folge noch zurückkommen werden.

Auf Grund unserer Erfahrungen müssen wir den Standpunkt von Stäubli und Gläser einnehmen, daß Infektionen durch Fäzes (die Darmtrichinellen enthalten) nicht vorkommen. Da aber in den Abgängen frisch infizierter Tiere eingekapselte Muskeltrichinen nachgewiesen wurden (G. B. Gruber, l. c., S. 187), da Stäubli selbst die Möglichkeit zugibt, daß verfütterte Muskelstücke noch unverdaut in den Fäzes wieder erscheinen können, und da endlich einzelne Autoren über gelungene Infektionen mit dem verfütterten Kot trichinöser Tiere berichten (G. B. Gruber, S. 188), haben wir doch in einigen Experimenten besondere Vorsichtsmaßregeln angewendet, um solche Eventualitäten von vornherein auszuschließen.

b) Parenterale Muskelinfektion; Verfütterung von freien und in Muskeln enthaltenen, nicht ausgewachsenen Jungtrichinellen.

Die Meerschweinchen F. F. 6, F. F. 7 und F. F. 8 wurden am 11. Juni 1927 mit den Masseteren von F. F. 3 gefüttert, welche sehr zahlreiche, bereits eingerollte und in Enzystierung betroffene Würmer enthielten.

F. F. 8 wurde zur Probe am 24. Juni (13 Tage nach der Fütterung) getötet und aus seinen Masseteren der Quetschsaft gewonnen; in demselben fanden sich sehr reichlich Trichinellen, deren Größe von den kleinsten bis zu mittelgroßen Dimensionen schwankte. Erwachsene oder schon in Einrollung begriffene Exemplare waren noch nicht vorhanden. Im Darmabstrich von F. F. 8 waren reife Darmtrichinellen beiderlei Geschlechtes nachweisbar; der Uterus der Weibchen zeigte im proximalen Abschnitt austrittsfähige Embryonen. Bei F. F. 8 war somit die Einschwemmung ins Blut und die Auswanderung in die Muskulatur noch im Gange, wenn auch beide Vorgänge offenbar schon vor mehreren Tagen eingesetzt hatten.

Auf Grund dieses Befundes wurden F. F. 7 und F. F. 6 am 25. Juni (14 Tage nach der Fütterung) getötet, die Masseteren beider Tiere in kleine Würfelchen geschnitten und diese mit einer kleinen Presse sukzessive ausgepreßt. Die abgehobenen und vereinigten Preßsäfte enthielten sehr reichlich Trichinellen in ähnlichen Größenabstufungen wie der Quetschsaft von F. F 8.

Versuch 5.

Meerschweinchen T. S. 2 erhielt 1,0 ccm Preßsaft; derselbe wurde in die linke Carotis herzwärts injiziert (25. Juni). Am 13. Juli (18 Tage später) wurde das Tier getötet und seine Masseteren untersucht. In 6 Zupfpräparaten konnten 4 ausgesprochene, eingerollte und rhythmisch bewegliche Trichinen nachgewiesen werden. In den Schnittpräparaten spärliche, große Trichinellen und vorgeschrittene, histologische Veränderungen der befallenen Muskelfasern.

Versuch 6.

Meerschweinchen T. S. 1 erhielt eine Injektion von 0,5 ccm des beschriebenen Preßsaftes in den rechten Masseter. In dem infizierten Muskel des am 13. Juli getöteten Tieres konnte in 6 Zupfpräparaten nur eine einzige, ausgewachsene, rhythmisch bewegliche, aber noch nicht eingerollte Trichine gefunden werden. In Schnittpräparaten durch diesen Masseter waren weder Trichinen noch histologische Veränderungen zu sehen; doch gingen die Schnitte nicht durch die Injektionsstelle, und es ist nicht anzunehmen, daß die injizierten Trichinellen längere Wege im interstitiellen Gewebe zurückzulegen vermögen, bevor sie sich erneut in eine Muskelfaser einbohren (vgl. Stäubli, l. c., S. 50). Ein Widerspruch zwischen dem positiven Befund im Zupfpräparat und dem negativen in den gefärbten (4) Schnitten muß somit nicht bestehen.

Versuch 7.

Die Diaphragmen von F. F. 6 und F. F. 7, welche ebenfalls reichliche Jungtrichinen (in denselben Entwicklungsstadien wie die Masseteren dieser Tiere) enthielten, wurden an Meerschweinchen T. S. 3 zwangsverfüttert. Die Masseteren dieses am 20. Juli (24 Tage nach der Fütterung getöteten) Tieres erwiesen sich als trichinenfrei.

Versuch 8.

Dem Meerschweinchen T. S. 4 wurde 0,1 ccm des für die Versuche 5 und 6 verwendeten Preßsaftes per os eingeflößt. Es blieb die Muskelinfektion aus. Ebensowenig hatte die Injektion des Preßsaftes in das Lumen einer Dickdarmschlinge (nach vorausgegangener Laparatomie) bei Meerschweinchen T. S. 5 einen Erfolg.

Was zunächst die negativen Ergebnisse des 7. und 8. Versuches anbetrifft, stimmen sie mit den Angaben der früheren Experimentatoren, daß eine Infektion durch Verfütterung von Embryonen nicht möglich ist. Man kann die Aussage präziser fassen: Die Trichinellen müssen zuerst in den Muskeln ihre Entwicklung beenden, bevor sie sich im Dünndarm kopulieren können und bevor bei den befruchteten Weibchen die Tendenz zur Einbohrung in die Darmschleimhaut erwacht; andernfalls werden sie mit den Fäzes wieder ausgeschieden oder gehen im Darm zugrunde. Eine Einbohrung unbefruchteter, noch nicht ausgewachsener weiblicher Trichinellen oder männlicher Exemplare in die Darmwand und eine aktive oder passive Wanderung bis in die quergestreiften Muskeln findet nicht statt; auch sind die Muskeltrichinellen nicht imstande, nur einen Teil der normalerweise in den Muskelfasern ablaufenden Entwicklung im Muskel zu absolvieren und den Rest im Dünndarm gewissermaßen nachzuholen. Es deutet dies darauf hin, daß die Trichinellen die für ihre enorme Massenzunahme notwendigen Nährstoffe eben nur der durch ihre eigenen fermentativen Ausscheidungen verflüssigten Muskelsubstanz entnehmen können (Doerr, l. c.), daß sie also eine ganz spezielle, von ihnen assimilierbare, konzentrierte Eiweißmast unbedingt brauchen; dafür sprechen ja auch die Mißerfolge, Jungtrichinellen in vitro zu züchten bzw. ansehnlicheres Wachstum im Reagenzglase zu erzielen (vgl. G. B. Gruber, l. c., S. 174 f.). Die rasche Beförderung der Darmkontenta durch die Peristaltik spielt in prinzipieller Hinsicht sicher nicht die Hauptrolle.

Es wäre aber ein Irrtum, anzunehmen, daß eine perorale Infektion nur mit enzystierten Muskeltrichinellen gelingt. Es genügt, wenn die Trichinellen in den Muskeln die maximale Größe erreicht haben; sie müssen weder aufgerollt noch eingekapselt sein. Wir selbst haben zahlreiche und von ausgiebiger Muskelinvasion gefolgte Fütterungen mit nicht eingekapselten Muskeltrichinellen ausgeführt. Die Einkapselung hat teleologisch nicht die Bedeutung des Schutzes gegen den sauren Magensaft; auch die freie Trichinelle ist gegen Säurewirkung höchst resistent (Flury, 10). Ontogenetisch ist die Enzystierung als ein Ruhestadium aufzufassen, in welchem der von der Kapsel umhüllte Wurm gegen die Fremdkörperreaktion im lebenden und gegen die Veränderungen im explantierten, abgestorbenen Muskel weitgehend gesichert erscheint; versuchstechnisch ist sie nicht mehr als ein bequemer Indikator der vollendeten Reifung im Muskelgewebe.

Vorsichtiger sind die Versuche 5 und 6 zu beurteilen. Aeußere Verhältnisse zwangen dazu, diese Mitteilung abzuschließen, bevor noch die Wiederholung der Experimente ihre Richtigkeit bestätigte und bevor ein weiterer Ausbau der Ergebnisse durch entsprechende Abänderung der Versuchsbedingungen stattfinden konnte; es ist wohl ohne längere Auseinandersetzung klar, welche Möglichkeiten die beiden Methoden der parenteralen Muskelinfektion in theoretischer Hinsicht, namentlich auch mit Rücksicht auf das Organotropieproblem, eröffnen würden, und wir werden uns daher das weitere Arbeiten in der eingeschlagenen Richtung angelegen sein lassen. Vorderhand beschränken wir uns auf den Hinweis, daß es in den beiden zitierten Experimenten unentschieden bleibt, ob die in den Kreislauf oder direkt in die Muskelsubstanz eingespritzten und zur Ansiedelung (Entwicklung) gekommenen spärlichen Trichinellen Exemplare waren, welche sich bereits einmal in Muskelfasern (des ersten Wirtstieres) festgesetzt hatten, oder ob sie aus den Muskelgefäßen als noch „kreisende", nicht aus den Kapillaren ausgewanderte Würmchen ausgepreßt wurden. Die Beantwortung dieser Frage ist, wie noch später erörtert werden soll, für die Auffassung der organotaktischen Mechanismen und der nachstehenden, zu ihrem Nachweis unternommenen Experimente nicht gleichgültig.

II. Lebensdauer von Muskeltrichinellen in transplantierten Muskeln.

Nach Doerr (l. c., S. 59 f.) sollen sich junge, noch in Wachstum begriffene und ausgewachsene, von Kapseln umgebene Trichinellen im transplantierten Muskel gleich verhalten, indem sie schon innerhalb einiger Tage nach der Transplantation am neuen Standort zugrunde gehen. Das ist indes nicht richtig. Es hat sich vielmehr ein sehr verschiedenes Verhalten der initialen und der terminalen (enzystierten) Stadien nachweisen lassen, was ja auch nach der langen Lebensdauer der eingekapselten Trichinellen im explantierten Muskel („Fleisch") zu erwarten war; allerdings sind die Verhältnisse im transplantierten und im explantierten Muskel in mehrfacher Beziehung wesentlich anderer Art (Temperatur, Fremdkörperreaktion usw.), so daß die Angelegenheit besonderer Prüfung bedürftig erschien.

Um Mißverständnisse zu vermeiden, sei betont, daß hier und in der Folge unter „Transplantation" die Loslösung vom Standort und Einpflanzung an anderer Körperstelle ohne Rücksicht auf das Schicksal der verlagerten Muskelstücke verstanden wird. Die „transplantierten" Muskelpartien (kleinhaselnuß- bis bohnengroße Stücke) starben — ob nun vom Kaninchen auf das Meerschweinchen oder vom Meerschweinchen auf Meerschweinchen transplantiert wurde — stets ab und wurden ganz allmählich kleiner; ansehnliche (über

kirschkerngroße) Reste der Transplantate fanden sich noch nach 4 Wochen und ließen sich auch in histologischen Präparaten an dem charakteristischen Aufbau aus eosingefärbten Fasern als solche erkennen. Auffallend war hierbei, daß sich die Querstreifung sehr häufig, wenn auch nicht immer, durch lange Zeit erhielt und oft genug trotz eingetretener Kalkeinlagerung sehr deutlich war, sowohl im Zentrum als in der Peripherie der Transplantate. In anderen Fällen wurde allerdings die quergestreifte Substanz rasch homogen; das trat besonders dann ein, wenn sich um das Transplantat ein sehr starker Wall von polymorphkernigen Leukozyten ausgebildet hatte, der auch in das verpflanzte Gewebsstück in Form von Zügen und Straßen entlang der bindegewebigen Septen vordrang, vermutlich infolge gestörter Einheilung (mangelhafte Asepsis?). In solchen Präparaten waren auch die Muskel- und Bindegewebskerne schon nach kurzer Verweildauer am neuen Standort nicht mehr zu sehen, während sie bei noch vorhandener Querstreifung oft noch durch geraume Zeit ihre normale Form und Färbbarkeit konserviert hatten; die Bindegewebskerne erwiesen sich im allgemeinen als deutlich resistenter wie die Muskelkerne, und unter den letzteren widerstanden die (infolge von Trichineninvasion am alten Standort) gewucherten besser bzw. länger als die normalen Kerne nicht erkrankter Muskelfasern.

Sofern die Transplantate nicht durch starke Leukozytenansammlungen von der Zirkumferenz aus eitrig eingeschmolzen wurden („Eiter" war dann oft schon makroskopisch feststellbar), entstand in der Peripherie alsbald ein junges, reich vaskularisiertes, zuweilen von frischen Blutungen durchsetztes Granulationsgewebe, in welches die Enden der Muskelfasern des Transplantates, von Fremdkörperriesenzellen umgeben, hineinragten. Auch bei diesem Verlaufe der Einheilung kam es zur sukzessiven Zerstörung der Muskelfasern und damit zur Verkleinerung des verpflanzten Muskelstückes von außen her. In den älteren Transplantaten dieser Art zeigte das umhüllende Granulationsgewebe, das inzwischen den Charakter von Bindegewebe angenommen hatte, zahlreiche eingeschlossene Muskelfragmente von kleineren und größeren Dimensionen, ein Beweis, daß das neue Gewebe zwischen die Muskelfasern des Transplantates eingedrungen war, dieselben umhüllt und zur Resorption gebracht hatte.

Versuch 9.

Transplantation von Muskelstücken mit eingekapselten Trichinellen. Meerschweinchen T. 98 wurde am 16. Okt. 1926 gefüttert und am 22. Dez. getötet. Dem getöteten Tiere wurden die Masseteren aseptisch entnommen und in bohnengroße Stücke geteilt. Das Material enthielt ziemlich zahlreiche, jedoch über die Schnittfläche gleichmäßig verteilte, nirgends in dichter gedrängten Gruppen angeordnete und durchwegs eingekapselte Trichinellen; dieser Befund wurde an einem zu diesem Zweck fixierten und nach Paraffineinbettung in Schnitte zerlegten Stück erhoben.

5 Masseterenstücke von T. 98 wurden nun (möglichst rasch nach der Entnahme) in die Bauchhöhle der Meerschweinchen T. 111, T. 112, T. 113, T. 114 und T. 115 unter aseptischen Kautelen versenkt und die Wunden in den Bauchdecken durch gesonderte Vernähung von Serosa, Bauchmuskeln und Haut wieder verschlossen. Nach verschiedenen Intervallen (5, 15, 22, 24 und 28 Tagen) wurden die Tiere getötet, die Transplantate herausgenommen und zum Teil histologisch untersucht, zum Teil zur Verfütterung an andere Meerschweinchen verwendet.

Als Kontrollen für die Infektiosität des Materials dienten die Meerschweinchen 116 und 117, die am 22. Dez. mit Muskelstücken von T. 98 gefüttert wurden, welche kleiner waren als die zur Transplantation benützten. Nr. 116, am 6. Jan. getötet, zeigte im Darm reichliche Darmtrichinellen beiderlei Geschlechtes, in den Kaumuskeln eine sehr starke Invasion junger Trichinellen in allen Größenabstufungen bis zu mittleren Dimensionen. Nr. 117, am 8. Jan. untersucht, lieferte einen ähnlichen Befund; nur waren die Darmtrichinellen spärlicher und die Muskeltrichinellen im Masseter nicht so zahlreich wie bei Meerschweinchen 116.

Die Prüfung der Transplantate ergab:

a) nach 5tägigem Verweilen im Peritoneum: Transplantat von lockerem, jungem Granulationsgewebe umgeben; Muskelfasern ohne Querstreifung, Muskelkerne nicht sichtbar,

Bindegewebskerne (des Transplantates) gut färbbar. An den Trichinellen sind keine Veränderungen festzustellen.

Die Verfütterung eines Teiles des Transplantates (etwa der Hälfte) an Meerschweinchen T. 160 führte zu einer mäßig starken Muskelinfektion, die, nach den Präparaten aus dem Masseter beurteilt, schwächer war als bei der Kontrolle Nr. 117.

b) nach 15tägiger Verweildauer: Transplantat von jungem, sehr reich vaskularisiertem Bindegewebe umgeben, das stellenweise septenartig zwischen die Muskelfasern eindringt; letztere zeigen an manchen Stellen — namentlich in den an das Granulationsgewebe angrenzenden Partien — noch deutliche Querstreifung, und in einigen Bezirken der Peripherie stößt man sogar auf gut erhaltene Muskel- und Bindegewebskerne, die sich nach Form, Lagerung und Färbbarkeit sicher erkennen und von den Kernen zugewanderter Zellen ohne weiteres unterscheiden lassen. Die Trichinellen sind zwar meist noch von ihren Kapseln umgeben; bei einer Minderzahl von Exemplaren fehlen aber die Kapseln (deren Substanz also verflüssigt und resorbiert worden sein muß), und bei diesen erscheint auch der Wurmleib verwaschen, seine Innenstruktur bisweilen völlig verwischt und die Affinität zu dem kernfärbenden Hämalaun partiell oder total geschwunden. Analoge Veränderungen treten übrigens auch an einigen noch von ihrer Kapsel umgebenen Trichinellen zutage. Einzelne freie und ziemlich zahlreiche enzystierte Trichinellen liegen nicht mehr zwischen den Muskelfasern, sondern in der peripheren Zone des Granulations- bzw. Bindegewebes, von dem sie allseits eingeschlossen erscheinen, ein Befund, der nur so erklärt werden kann, daß an diesen Orten das Muskelgewebe vollständig aufgezehrt und durch das Granulationsgewebe substituiert wurde, während die resistenten Trichinellen gewissermaßen als Inseln stehen blieben; eine aktive Wanderung der (enzystierten) Würmer war wohl mit Bestimmtheit auszuschließen.

c) nach 22tägigem Verweilen: Außen Granulationsgewebe, zum Teil schon in festeres, relativ kernarmes Bindegewebe umgewandelt, an welches sich nach innen ein mächtiger Leukozytenwall anschließt; zentraler Muskelrest nekrotisch, nur an der Bandform der homogenen, eosinfarbenen Muskelfasern erkennbar; letztere sind in den Randpartien zum Teil noch quergestreift, zum Teil verkalkt. Gut erhaltene Trichinellen in der Minderzahl; die meisten Exemplare strukturlos, nur mit Eosin tingiert; in vielen Kapseln fehlt der Wurm und ist durch einen dichten, mit Kerntrümmern vermengten Leukozytenhaufen ersetzt.

d) nach 24tägigem Verweilen: Fast dieselben Verhältnisse, wie sie sub c) beschrieben wurden, nur fehlt hier der Leukozytenwall und die Invasion der Leukozyten in die Trichinenkapseln. Die vom peripheren Bindegewebe eingeschlossenen Trichinen sind prozentuell besser erhalten als die im zentralen, nekrotischen Muskelrest liegenden.

e) Das 28tägige Transplantat wurde in toto (es war noch kirschkerngroß) an Meerschweinchen Nr. 132 verfüttert, bei dem sich eine sehr schwache Infektion entwickelte. In den Schnittpräparaten durch die Masseteren konnte nach langem Suchen eine eingerollte und eingekapselte Trichine nachgewiesen werden; doch waren an einigen wenigen Stellen histologische Veränderungen zu sehen, welche bewiesen, daß außer der gefundenen noch andere, immerhin jedoch sehr spärliche Trichinen in die Kaumuskulatur gelangt waren.

Versuch 10.

Da das vorstehende Experiment in mancher Beziehung Lücken aufwies (die Verfütterung der Transplantatmasse wurde nur beim ersten und beim letzten Tiere dieser Serie vorgenommen), wurde dasselbe mit der Abänderung wiederholt, daß wir auf die histologische Untersuchung ganz verzichteten und nur die Infektiosität der Transplantate prüften.

Auch diesmal wurde homologes Material, d. h. trichiniger Meerschweinchenmuskel (von T. 124 und T. 125) auf Meerschweinchen intraperitoneal verpflanzt, und zwar in Form von größeren Stücken (je einem halben Masseter); außerdem wurden meist zwei gleichaltrige Transplantate (aus zwei implantierten Meerschweinchen stammend) zur Fütterung eines Meerschweinchens verwendet, so daß deutlich positive Resultate auch dann zu erwarten waren, wenn nur ein geringer Prozentsatz der eingekapselten Trichinen des Transplantates am Leben und entwicklungsfähig bleiben würde. Ueber die Resultate gibt die folgende Tabelle Aufschluß:

Tabelle I.

Bezeichnung der implantierten Meerschweinchen	Verweildauer der Transplantate im Peritoneum	Bezeichnung des mit den Transplantaten gefütterten Meerschweinchens	Befund im Masseter der gefütterten und nach 4 Wochen getöteten Meerschweinchen
T. 140 T. 141	5 Tage	T. 148	zahlreiche Trichinellen
T. 142 T. 143	15 „	T. 149	mäßig reichl. „
T. 144 T. 146	30 „	T. 150	spärliche „
T. 147	40 „	T. 151	vereinzelte „

Die Zahl der entwicklungsfähigen enzystierten Trichinellen nahm also ganz unverkennbar ab, je länger die verpflanzten Muskelstücke in der Bauchhöhle belassen wurden. Aber selbst nach 40 Tagen enthielt das nur mehr kirschkerngroße, zum Teil citrig eingeschmolzene Implantat von Meerschweinchen T. 147 noch genügend viel männliche und weibliche, lebenskräftige Trichinellen, um bei dem damit gefütterten Meerschweinchen Nr. 151 eine, wenn auch spärliche, so doch unschwer nachzuweisende Infektion der Kaumuskulatur zu bewirken.

Es ist interessant, daß sich die Resultate solcher Versuchsanordnungen wesentlich änderten, wenn man die eingekapselten Trichinellen nicht homolog, sondern **heterolog** d. h. vom Kaninchen auf das Meerschweinchen verpflanzte.

Versuch 11.

Kaninchen Nr. 118 wurde am 22. Dez. 1926 gefüttert und am 25. April 1927 getötet. Die aseptisch herauspräparierten Masseteren, in denen zahlreiche, eingekapselte Trichinen enthalten waren, wurden in kleinhaselnußgroße Stücke geteilt und letztere in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen (K. M. 2, K. M. 3 und K. M. 5) gebracht. Nach 15, 30 und 40 Tagen wurde je eines der Implantate wieder herausgenommen und zur Gänze an je ein Meerschweinchen (K. M. 2 A, K. M. 3 A und K. M. 5 A) zwangsverfüttert; bei keinem der 3 Tiere fanden sich nach 4 Wochen trotz sorgfältigen Suchens Zeichen einer Muskelinvasion (Trichinellen oder auch nur histologische Veränderungen).

Solange die Konstanz dieses Phänomens nicht gesichert ist und keine Kontrollexperimente (vor allem Transplantationen vom Meerschweinchen auf das Kaninchen) vorliegen, scheint es uns verfrüht, Betrachtungen über die möglichen Ursachen der Schädigung anzustellen, welche die Trichinellen im heterolog verpflanzten Muskel erleiden. Daß sich das Gewebe heterologer Transplantate am neuen Standort in der Regel rascher verändert und schneller abstirbt als Gewebe der gleichen Tierspezies, ist bekannt und war auch in einer Reihe von Schnitten durch transplantierte Kaninchenmuskeln zu beobachten, die wir ad hoc anfertigten; doch waren die Unterschiede nicht gerade sehr bedeutend, indem z. B. die Querstreifung in einem 10 Tage alten Kaninchenmuskelstück noch sehr deutlich hervortrat. Vorläufig darf es als Tatsache betrachtet werden, daß die Vitalität eingekapselter Trichinen durch die Vorgänge im ungebenden Gewebe beeinflußbar ist, und daß die homologe Transplantation in dieser Hinsicht ungleich bessere Bedingungen bietet als die heterologe.

Versuch 12.

Verhalten von jungen, nicht ausgewachsenen, gestreckten Trichinellen im Transplantat.

Das Material für die Transplantate bestand in den Masseteren des am 23. April gefütterten, am 10. Mai (nach 17 Tagen) getöteten Meerschweinchens Z. 6; es enthielt im Quetschsaft zahlreiche, kleinste bis mittelgroße, ganz vereinzelt auch große, aber nicht eingerollte Trichinellen; in Zupfpräparaten und in gefärbten Schnitten waren ebenfalls nur diese Stadien, aber kein eingerolltes oder schon eingekapseltes Exemplar zu sehen.

Wie in Versuch 9, wurden bohnengroße Stücke der möglichst frischen Muskeln in die Bauchhöhle von Meerschweinchen (T. 1, T. 3, T. 4, T. 5 und T. 6) versenkt und nach verschiedener Verweildauer wieder zwecks Untersuchung herausgenommen; die Intervalle zwischen der Implantation und der Entnahme betrugen 2, 5, 10, 15 und 21 Tage. Eine Verfütterung der Transplantate hätte keinen Zweck gehabt, da gemäß Versuch 7 die Jugendformen der Muskeltrichinellen — auch wenn sie lebend sind — per os nicht zu infizieren vermögen. Die Untersuchung der Transplantate mußte sich daher auf die Anfertigung von Zupfpräparaten und Schnitten beschränken, wurde aber durch die Herstellung von Quetschsaft und die mikroskopische Perlustration desselben ergänzt, da sich diese Methode bei jungen Muskeltrichinellen vorzüglich bewährt hatte und wir das Verhalten des Ausgangsmaterials bei dem Verfahren kannten (s. oben). Ferner wurden bei sämtlichen Meerschweinchen die Kaumuskeln und das Zwerchfell sorgfältig auf eine stattgehabte Invasion geprüft, um zu ermitteln, ob die jungen Trichinellen nicht etwa die Transplantate infolge der gestörten Ernährungsverhältnisse verlassen und (durch aktive Wanderung im Gewebe oder unter Vermittlung der Zirku-

lation) neue Ansiedlungsstellen aufsuchen. Es sei vorweg genommen, daß alle Bemühungen, solche abgewanderte Trichinellen zu entdecken, vollkommen fehlschlugen, wobei allerdings die Schwierigkeit zu berücksichtigen ist, eine oder einige wenige Trichinellen in der Skelettmuskulatur eines Tieres zu finden; selbst die schwächste enterale Infektion bietet bei der großen Zahl der von einem einzigen Weibchen abgesetzten Embryonen ungleich günstigere Verhältnisse.

Die Ergebnisse der Transplantatuntersuchungen lassen sich in dieser Serie in wenige Sätze zusammenfassen.

Nur der Quetschsaft aus dem 2 Tage alten Transplantat enthielt freie Trichinellen in verschiedenen Größenabstufungen; aus allen älteren Transplantaten wurden nur trichinenfreie Quetschsäfte erhalten. Da aber in den älteren Transplantaten, wie die gefärbten Schnitte zeigten, noch immer größere, wenngleich abgestorbene (strukturlose und nur mit Eosin färbbare) Würmer vorhanden waren, ist die Auspreßbarkeit der Muskelparasiten offenbar an physikalische Bedingungen geknüpft, welche nur bei lebenden Trichinellen erfüllt sind. Trichinellen von normaler Beschaffenheit fanden sich in den 5—15tägigen Transplantaten nicht; nach 21 Tagen waren sogar die Kadaver der größeren Würmer verschwunden. Dies war um so merkwürdiger, als sich die Einheilung der verpflanzten Muskelbrocken in dieser Serie (von dem 15tägigen Transplantat des Meerschweinchens T. 5 abgesehen) durch „prima intentio", d. h. ohne stärkeren Leukozytenandrang vollzog. Dementsprechend blieben auch die feineren Einzelheiten der Muskulatur (Querstreifung, Muskel- und Bindegewebskerne) bis zum 10. Tag nach der Verpflanzung ausgezeichnet erhalten, so daß man die durch die Parasiten (am ursprünglichen Standort) veränderten Muskelfasern ohne weiteres von den normalen unterscheiden konnte; erst vom 15. Tag an war die Nekrobiose der Muskelfasern histologisch deutlich markiert.

Will man diese Beobachtungen in Anbetracht der möglichen Fehlerquellen mit aller gebotenen Vorsicht verwerten, so läßt sich doch ein Schluß mit Sicherheit daraus ableiten: Die noch im Wachstum begriffene Muskeltrichinelle vermag ihre Entwicklung im explantierten Muskel nicht zu beenden, selbst wenn man diesen unter die denkbar günstigsten Verhältnisse (durch homologe Transplantation) versetzt. Hinsichtlich der genauen Lebensdauer der mit dem befallenen Gewebe verpflanzten Jungtrichinellen könnte man trotz der mitgeteilten Resultate noch immer Zweifel hegen; es kann aber nicht in Abrede gestellt werden, daß eine Größenzunahme der Würmer nicht stattfindet, sondern daß die im Transplantat verbleibenden Exemplare einem raschen Untergang geweiht sind. Im Lichte dieser Erkenntnis erscheinen die Versuche der künstlichen Züchtung von Jungtrichinellen in vitro a priori aussichtslos; die hier gebotenen Lebensbedingungen können die Ansprüche dieser Parasiten nicht befriedigen. Nur die direkte Ansiedlung im lebenden, im natürlichen Gewebsverband stehenden Muskel gelingt (Versuch 6).

Man darf jedoch Organocolie und Organotaxis nicht miteinander verwechseln. Wenn sich die Jungtrichinellen im transplantierten Muskel nicht fortentwickeln, folgt daraus noch nicht, daß sie nicht durch ein solches, an atypsichem Orte liegendes und eine Zeitlang überlebendes Gewebsstück aus den Gefäßen herausgelockt und zur Einwanderung in dasselbe veranlaßt werden können.

III. Versuche, Trichinen durch transplantierte quergestreifte Muskeln anzulocken.

An die Möglichkeit, auf diesem Wege den experimentellen Beweis für die Existenz organotaktischer, von quergestreiften Muskeln ausgehender Ein-

flüsse zu erbringen, dachte schon Askanazy, der unter anderem vorschlug, Muskelstücke in den Darmkanal von peroral infizierten Tieren zu bringen, um die abgesetzten Embryonen zur Einwanderung in den „ausgelegten Köder" zu reizen und so die Invasion von den Geweben des Wirtes abzulenken. Askanazy hat aber (zufolge einer mündlichen Mitteilung an Doerr) diese oder auf ähnlichen Fragestellungen beruhende Versuche nicht ausgeführt.

Die im Basler Hygienischen Institut von Doerr und Walthard begonnenen und von uns fortgesetzten organotaktischen Experimente verfolgten keine therapeutischen Nebenabsichten; sie sollten lediglich die prinzipielle Frage beantworten, ob im Blute kreisende Trichinellen in transplantierte, an beliebigen Stellen eingepflanzte, quergestreifte Muskeln einwandern. Wie aus den Ergebnissen von Versuch 12 hervorgeht, konnte man nur damit rechnen, die allerjüngsten Stadien der Trichinellen in den Muskelfasern der Implantate zu finden, da ja eine weitere Entwicklung nicht erfolgt. Dieser Umstand mußte die Aufgabe ganz beträchtlich erschweren; gerade die eben in Muskelfasern eingedrungenen kleinsten Formen entziehen sich — wie bereits auseinandergesetzt wurde — besonders leicht dem mikroskopischen Nachweis und der im lebenden bodenständigen Muskel so wertvolle Indikator typischer histologischer Veränderungen kommt selbstverständlich für das absterbende oder bestenfalls kurze Zeit überlebende Gewebe der Implantate nicht in Betracht. Der Nachweis etwa eingewanderter Trichinellen war ferner ausschließlich im gefärbten Schnittpräparat zu führen, da nur in Muskelfasern liegende Parasiten als positive Befunde bewertet werden durften; kleinste Trichinellen im Quetschsaft der Implantate konnten ebensogut aus den Blutgefäßen stammen und als kreisende, noch nicht ausgewanderte Exemplare aufgefaßt werden.

Schließlich waren noch zwei Voraussetzungen zu erfüllen: 1) die Implantate mußten in die Blutzirkulation eingeschaltet sein, und es mußten 2) reichliche Trichinellen im Blute der Versuchstiere während der für die Herauslockung aus den Gefäßen optimalen Zeit kreisen. Was den ersten Punkt anlangt, war zu bedenken, daß sich an der äußeren Fläche der eingepflanzten Muskelfragmente — speziell bei aseptischer Einheilung — sofort Granulationsgewebe bildet, in welches reichliche Gefäßsprossen einwachsen. Wenn auch die zentralen Anteile der Implantate von diesen neuentstandenen Kapillaren zu weit entfernt sind, gilt das doch nicht für die peripheren Enden der Muskelfasern, welche — wie man sich an Schnitten überzeugen kann — unmittelbar an die frisch vaskularisierte Zone angrenzen. Ferner kam es infolge des durch die Implantation bedingten Traumas oft zu größeren Blutaustritten am Orte der Einpflanzung, in welche die Stümpfe der durchschnittenen Muskelfasern des Implantates direkt eintauchten; wenn die Kontinuitätstrennungen der Blutgefäße zu einer Zeit erfolgten, wo das Blut bereits kreisende Trichinellen mit sich führte, so konnten diese frei austreten, und der organotaktische Vorgang hätte sich auf die Einwanderung in die nächstliegenden Muskelfasern beschränken können, ohne daß eine Herauslockung aus den Kapillaren nötig gewesen wäre.

Der an zweiter Stelle genannten Forderung suchten wir in der Weise zu entsprechen, daß wir (wie auch Doerr und Walthard (vgl. Doerr, l. c.) die zeitlichen Beziehungen zwischen der Implantation und der infizierenden Fütterung auf die mannigfachste Art variierten. In manchen Serien wurden die Meerschweinchen zuerst mit stark trichinigem Fleisch gefüttert und nach verschiedenen Intervallen normaler Muskel anderer Meerschweinchen subkutan oder intraperitoneal eingepflanzt; in anderen Serien war die Reihenfolge umgekehrt. 6 Tiere fütterten wir vom Tage der Implantation angefangen,

in 5tägigen Intervallen durch 20 Tage hindurch, um eine möglichst intensive und anhaltende Trichinelleneinschwemmung in die Blutbahn zu erzielen; es ist ja wiederholt festgestellt und auch von uns in besonderen Versuchen bestätigt worden, daß eine einmalige Muskelinvasion nicht „immunisiert", sondern daß Reinfektionen von trichinigen Wirten ebenso leicht gelingen wie Erstinfektionen normaler Tiere der gleichen Art. Doch war alle Mühe vergebens; in keinem Falle konnte eine Einwanderung in die Implantate beobachtet werden; nicht einmal ein zweifelhafter Befund war zu verzeichnen.

Doerr und Walthard exstirpierten bei 6 Meerschweinchen Stücke aus dem linken Masseter und pflanzten sie bei den gleichen Tieren in den rechten Masseter ein, in der Erwägung, daß sich „Autotransplantate" anders verhalten könnten wie Gewebe von anderen Individuen der gleichen Spezies. 24 Stunden vor der Operation waren die 6 Meerschweinchen mit großen Mengen stark trichinigen Fleisches gefüttert worden. Bei den zum Teil nach 12, zum Teil nach 22 Tagen (von der Fütterung an gerechnet) getöteten Tieren waren die rechten Masseteren so stark befallen, daß Trichine neben Trichine saß; die Implantate dagegen erwiesen sich durchwegs als trichinenfrei.

IV. Trichinelleninvasionen in gelähmte und der Inaktivitätsatrophie verfallene Muskeln.

Sucht man nach einer Erklärung für die Unfähigkeit transplantierter Muskeln, kreisende Trichinellen zur Auswanderung aus den Gefäßen und zur Einbohrung in ihre Substanz zu veranlassen, so muß auch die naheliegende Hypothese diskutiert werden, daß die organotaktischen Vorgänge an die erhaltene Muskelfunktion oder an den mit dieser Funktion verknüpften eigenartigen Stoffwechsel geknüpft sind. Zu dieser Ueberlegung zwingt schon die Tatsache, daß die bevorzugten Muskeln (Kau-, Augen-, Zungen-, Atemmuskeln) als die am stärksten tätigen gelten. Ob hier der Chemismus des arbeitenden Muskels (Flury) oder ein rein mechanisches Moment wie die reichlichere Durchblutung (Stäubli) die Hauptrolle spielt, kann vorerst beiseite geschoben werden; in erster Linie muß man sich klar werden, ob zwischen der Arbeitsleistung eines Muskels und seiner Disposition für die Einwanderung der zirkulierenden Trichinellen de facto ein kausaler Konnex besteht, und für diesen Zweck steht ein einfaches Mittel zur Verfügung, indem man bei geeigneten Versuchstieren einen bestimmten Muskel einer Körperhälfte lähmt und seinen Infektionszustand mit dem korrespondierenden Muskel der anderen Seite vergleicht.

Versuch 13.

Bei den Kaninchen T. 13 und T. 15 wird der rechte Phrenicus durchtrennt und die Lähmung der rechten Zwerchfellhälfte am Röntgenschirm kontrolliert. Nach 3 Tagen erhalten beide Kaninchen stark trichiniges Fleisch. Einen Monat später werden die Tiere getötet und Proben aus den muskulösen Partien der rechten und linken Zwerchfellhälfte zwecks Anfertigung von Schnitten entnommen. Bei T. 13 finden sich beiderseits reichliche, eingerollte und eingekapselte Muskeltrichinen; bei T. 15 waren zum Teil gestreckte, zum Teil eingerollte Trichinen zu sehen, links vielleicht in etwas größerer Zahl als rechts, doch war die Differenz keinesfalls deutlich.

Die Röntgenkontrolle der einseitigen Zwerchfellähmung war vor der Tötung der Kaninchen wiederholt worden.

Versuch 14.

Den Meerschweinchen Nr. 50, 51 und 52 wird ein Stück aus dem linken Ischiadicus exzidiert. Nach der Operation werden die Tiere per os infiziert und nach 5 Wochen getötet. Im linken und im rechten M. gastrocnemius spärliche, eingekapselte Trichinellen in gleicher Zahl.

Die Lähmung der hinteren linken Extremität persistierte bei allen 3 Meerschweinchen bis zum Exitus. In den histologischen Präparaten der linksseitigen Muskeln war die Atrophie deutlich ausgesprochen, so daß man (in Unkenntnis der Provenienz) die Körperseite, von welcher die Schnitte stammten, sofort diagnostizieren konnte.

Versuch 15.

Den Meerschweinchen Nr. 15, 16 und 17 wurden die Sehnen der rechten Beinmuskulatur durchtrennt. Klinisch deutliche Lähmungen des operierten Beines; bei 16 und 17 histologisch nachweisbare Atrophie der gelähmten Muskulatur. Infizierende Fütterung am Tage der Operation. In Schnitten durch die gelähmten und die korrespondierenden normalen Muskeln spärliche Kapseltrichinen in anscheinend gleicher Zahl; nur bei Meerschweinchen 16 war die Invasion rechts vielleicht etwas schwächer als links.

Genaue Zählungen wurden bisher nicht gemacht. Auch haben Doerr und Walthard, von denen die Versuche 13—15 ausgeführt wurden, das Verhalten gelähmter Masseteren, d. h. von Muskeln nicht untersucht, welche im normalen Zustande besonders stark befallen werden. Endlich fehlen noch Angaben darüber, ob das Verhalten gelähmter Muskeln nicht von der Intensität der Infektion oder von der Dauer der Lähmung beeinflußt wird. Aus den obigen Versuchsresultaten geht nur hervor, daß die im Blute kreisenden Trichinellen in frisch (ca. 6—10 Tage lang) gelähmte Muskeln einwandern, und daß sie im gelähmten Muskel trotz fortschreitender Atrophie ihre Entwicklung bis zum enzystierten Stadium fortzusetzen vermögen. Ob ein quergestreifter Muskel äußere Arbeit leistet oder nicht, kann somit weder für die Organotaxis noch für die elektive Organocolie (in dem hier gebrauchten Sinne der Wachstumsmöglichkeit in einem bestimmten Organ) maßgebend sein; lebt der Muskel unter (von der Funktionsstörung abgesehen) normalen Verhältnissen und ist er im normalen Zusammenhang mit dem Gefäßsystem, so wird er von den Trichinellen heimgesucht.

Weitere experimentelle Arbeiten, die zum Teil schon abgeschlossen, zum Teil noch im Gange sind, werden zeigen, ob sich das in der vorliegenden Mitteilung nur angeschnittene Problem einer befriedigenderen Lösung zuführen läßt.

Zusammenfassung.

1) Die bisherigen Forschungen über den Mechanismus der Trichinelleninvasion in quergestreifte Muskeln rechtfertigen den Schluß, daß sich der Vorgang aus zwei Phasen zusammensetzt: der elektiven Einwanderung in dieses Gewebe (Organotaxis) und der elektiven Entwicklungsfähigkeit (Wachstumsfähigkeit) in demselben (elektive Organocolie). — 2) Eine Einwanderung in transplantierte (in das Peritoneum, in die Subkutis oder in die Masse anderer quergestreifter Muskeln verpflanzte) Muskelfragmente konnte nicht nachgewiesen werden. — 3) In gelähmte Muskeln dringen die Trichinellen von der Blutbahn aus ein und beenden in denselben ihre Entwicklung bis zum enzystierten Stadium. — 4)[1]) In die Carotis normaler Meerschweinchen herzwärts injizierte Trichinellen, die durch Auspressen aus frisch infizierten Muskeln gewonnen werden können, wandern aus den Gefäßen aus, siedeln sich in quergestreiften Muskeln an und beenden dortselbst ihre Entwicklung bis zum eingekapselten Stadium. — 5)[1]) Intramuskulär injizierte Trichinellen der sub 4) bezeichneten Art vermögen sich in die Muskelfasern, die der Injektionsstelle benachbart sind, einzubohren und daselbst ihre Entwicklung ungestört fortzu-

1) Diese beiden Angaben stützen sich auf je ein Experiment mit positivem Ergebnis (vgl. die betreffende Stelle des Textes).

setzen. Die beiden Formen der parenteralen trichinigen Muskelinfektion sind nicht nur als Beweise für die Richtigkeit der herrschenden Ansichten über den Trichinenkreislauf zu bewerten, sondern eröffnen versuchstechnische Möglichkeiten zum Studium der Organotropie dieser Parasiten. — 6) Transplantiert man Muskeln, welche enzystierte Trichinen enthalten, so sterben die letzteren am neuen Standort allmählich ab. Erfolgt die Transplantation homolog (vom Meerschweinchen auf das Meerschweinchen), so bewahrt ein gewisser Prozentsatz der Trichinellen die Lebens- und Infektionsfähigkeit mehr als 40 Tage. In einer Versuchsreihe, bei welcher die Transplantation heterolog (vom Kaninchen auf das Meerschweinchen) vorgenommen wurde, waren schon nach 15 Tagen keine infektionstüchtigen Trichinellen nachzuweisen; die Verfütterung der Transplantate an normale Meerschweinchen blieb resultatlos. — 7) Nicht enzystierte, noch im Wachstum begriffene Jungtrichinellen sterben auch im homologen Transplantat sehr rasch ab. Aus einem 2tägigen Transplantat konnten noch reichliche Trichinellen verschiedener Größe ausgepreßt werden, aus einem 5tägigen kein einziges Exemplar. — 8) Für Abwanderungen von Jungtrichinellen aus trichinenhaltigen Transplantaten in entfernte Muskeln konnte kein Beweis erbracht werden. — 9) Beim Meerschweinchen läßt sich konform den Angaben von Stäubli u. a. durch Verfütterung von Darmtrichinellen keine Infektion herbeiführen. Ebenso blieb die Verfütterung von nicht ausgewachsenen Muskeltrichinellen ohne Resultat.

Literatur.

1) Stäubli, Trichinosis. München, J. F. Bergmann, 1909. — 2) Ders., Trichinose. (Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Bd. 8. 1912. S. 73.) — 3) Gruber, G. B., Trichinellen, Trichinose und ihre Abwehr. (Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforch. u. exper. Ther. Bd. 8. 1926. S. 165.) — 4) Doerr, Die Organotropie, ein Fundamentalproblem der Lehre von der Infektion. (Nederl. Maandschr. v. Geneesk. 1927.) — 5) Braun, M., u. Seiffert, O., Die tierischen Parasiten des Menschen. 6. Aufl. 1925. — 6) Hassin (Georges, B.) and Diamond, Isadore, B., Trichinosis encephalitis. A pathologic study. (Transact. Americ. Neurol. Assoc. 1925. p. 379—392.) — 7) Askanazy, Zur Lehre von der Trichinose. (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 141. S. 42.) — 8) Fülleborn, Ueber die Durchlässigkeit der Blutkapillaren für Nematodenlarven bzw. für unbewegliche Körper von ähnlicher Dicke, sowie über den Transport solcher Gebilde durch das Flimmerepithel der Luftwege. (Arch. f. Schiffshyg. 1925. Beih. 29. Nr. 3.) — 9) Schmidt, P., Ponomarer, A., et Savelier, F., Sur la biologic de la trichine. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. 78. 1915. p. 306.) — 10) Flury, Beiträge zur Chemie und Toxikologie der Trichinen. (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73. 1913. S. 214.)